

⑤

Int. Cl. 2.

C 07 D 498/38

⑤ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 26 26 296 A 1

①

Offenlegungsschrift 26 26 296

②

Aktenzeichen: P 26 26 296.4

③

Anmeldetag: 11. 6. 76

④

Offenlegungstag: 30. 12. 76

⑥

Unionspriorität:

② ③ ④

13. 6. 75 Italien 5174 A. 75

⑤

Bezeichnung: Rifamycin-Verbindungen

⑦

Anmelder: Archifar Industrie Chimiche del Trentino S.p.A., Rovereto, Trient (Italien)

⑧

Vertreter: Zumstein sen., F., Dr., Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., Holzbauer, R., Dipl. Phys., Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., Klingseisen, F., Dipl. Ing., Pat.-Anwälte, 8000 München

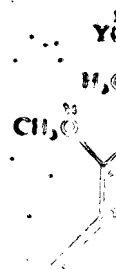
⑨

Erfinder: Marsili, Leonardo, Dr.; Rossetti, Vittorio, Dr.; Pasqualucci, Carmine, Dr.; Mailand (Italien)

Dr. F. 2
Dipl.-Phys. F.

14/25
67695

Die vorl.
mit stark
Diese Bes.



DT 26 26 296 A 1

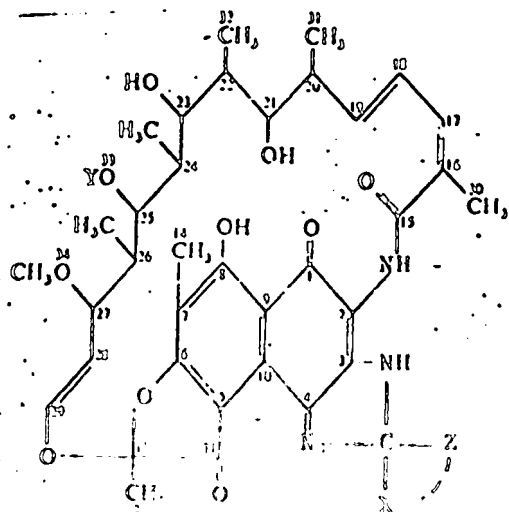
2626296

14/Lb
67695

Rovereto, Italien

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Rifamycin-Verbindungen mit starker antibiotischer Wirkung.

Diese besitzen die nachstehende allgemeine Formel



(I)

34 3 1074

2626296

- 2 -

worin

X einen Alkylrest mit weniger als 5 C-Atomen bedeutet,

Y -H oder $-COCH_3$ bedeutet,

Z aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Alkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Hydroxyalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Carboxyalkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Carbalkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Halogenalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, aus N,N-Dialkylaminoalkylresten, Arylalkylresten mit weniger als 10 C-Atomen und Cycloalkylresten besteht, und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden sind, einen Ring bilden, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert durch mindestens einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen, Carbalkoxyresten, heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen, und umfassen auch deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate.

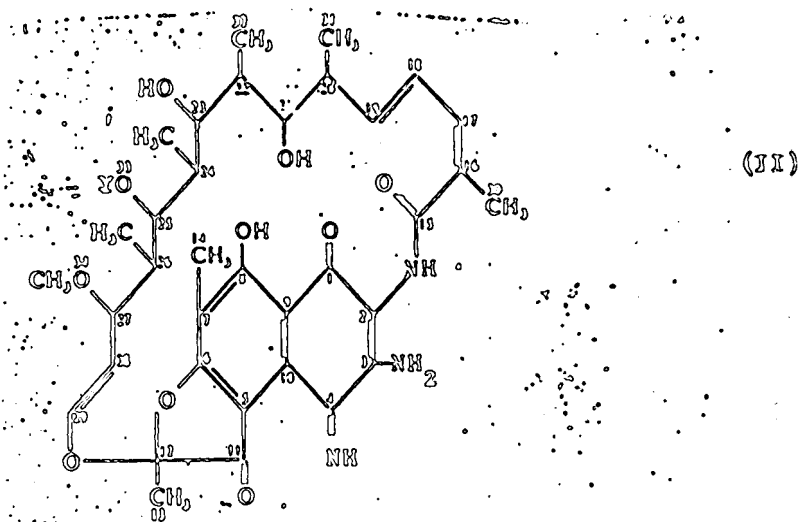
Die erfindungsgemäßen Rifamycin-Verbindungen besitzen eine hohe antibakterielle Wirkung, insbesondere gegen Mycobacterium Tuberculosis. Sie sind Pulver mit einer Farbe von rosa bis violett und sind im Großteil der organischen Lösungsmittel löslich und größtenteils in Wasser unlöslich.

Diese Rifamycin-Verbindungen werden mittels eines Verfahrens erhalten, bei dem eine Rifamycin-Verbindung der allgemeinen Formel

609852/1072

2626238

- 2 -
3



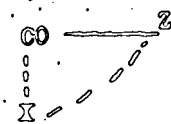
60985 (1975)

2626236

- 2 -
4

worin Y -H oder $-\text{COCH}_3$ ist,

deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und deren 16,17,18,19,23,29-Hexahydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Formel



III

umgesetzt wird,

worin X und Z wie vorstehend definiert sind,

X und Z zusammen mit der CO-Gruppe einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert mit mindestens einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbalkoxyresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen.

Die Verbindungen der Formel (II) und deren Herstellungsverfahren werden in der deutschen Patentanmeldung P 26 20 782.9 der gleichen Anmelderin beschrieben.

Es wurde gefunden, daß die Umsetzung des Ketons der Formel IX mit der Verbindung der Formel II leichter und mit besseren Ausbeuten abläuft, wenn die Reaktion in Gegenwart von Essigsäure und eines Reduktionsmittels aus der Gruppe, bestehend aus Zn und Fe, durchgeführt wird.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung.

609853/1079

2626296

- 4 -
5

Beispiel 1

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 20 ml Cyclohexanon gelöst. Es werden 1 g Zink und 20 ml Essigsäure zugesetzt und bei Raumtemperatur 60 Minuten geführt. Das nicht gelöste Zink wird abfiltriert und der Reaktionslösung 100 ml Dichlormethan zugesetzt; dann wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rest wird mit 30 ml Dichlormethan aufgenommen; es werden 200 ml Petrolether zugesetzt, der Niederschlag filtriert und bis auf 50 ml konzentriert. Es kristallisieren 4,8 g eines Produkts der Formel (I) aus, worin Y -COCH₃ bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden sind, einen Cyclohexylidenrest bilden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

- das elektronische Absorptions-Spektrum in Methanol zeigt Maxima bei 495, 315 und 275 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt Absorptionsbanden im Bereich von 3250, und dann bei 1725, 1665, 1600, 1560, 1515, 1295, 1250, 1175-1155, 1060, 970, 920, 830, 765 und 725 cm⁻¹;
- das magnetische Kernresonanzspektrum in Deuteriochloroform bei Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei δ : 0,60 (d), 0,85 (d), 1,05 (d), 3,10 (s), 4,81 (dd), 5,15 (dd), 8,23 (s), 9,20 (s) und 14,75 (s) ppm. Kennzeichnend ist auch das Verschwinden der drei letztgenannten Maxima in Gegenwart von deuteriertem Wasser.

Beispiel 2

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 25 ml Methylisobutylketon gelöst. Es werden 1 g Zink und 30 ml Essigsäure zugesetzt und auf 40 °C während 30 Minuten erwärmt. Das überschüssige Zink wird abfiltriert; es werden 100 ml Dichlormethan zugesetzt und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird auf 10 ml konzentriert. Es kristallisieren 4,8 g eines Produkts der Formel (I) aus, worin Y -COCH₃ bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden sind, einen Cyclohexylidenrest bilden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

609853/107

2626296

- 8 -
6

und die filtrierte Lösung bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 4,4 g eines Produkts der Formel (I), worin Y -COCH_3 ist, X Methyl bedeutet und Z Isobutyl ist, das folgende chemisch-physikalische Eigenschaften besitzt:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 310 und 275 nm;
- das IR-Spektrum in Vasolinöl zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1725, 1620, 1600, 1560, 1510, 1410, 1230, 1250, 1155, 1060, 970, 945, 915, 890, 810 und 720 cm^{-1} .

Beispiel 3

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin 8 werden mit 2,5 g Natrium gemischt und in 15 ml Aceton und 15 ml Essigsäure gemischt. Nach Umrühren bei 35 °C während 15 Minuten wird das überschüssige Eisen durch Filtrieren entfernt, und das Schüttel in 600 ml Wasser. Es wird filtriert, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit Toluol ausgezogen, nachdem mit Dinatriumphosphat der pH auf 7 gebracht worden ist. Das Toluol wird bis auf 20 ml konzentriert und dann mit 80 ml Cyclohexan verdünnt. Nach dem Filtrieren wird die Mischung der beiden Lösungsmittel verdampft, und es werden 3,5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH_3 ist und Z und X Methyl sind, das die folgenden chemisch-physikalischen Eigenschaften aufweist:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 490, 350 (Sch), 315 und 270 nm;
- das IR-Spektrum in Vasolinöl zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1675, 1650 (Sch), 1600, 1565, 1515, 1420, 1300, 1250, 1170, 1035, 1060, 975, 945, 915, 895, 815 und 690 cm^{-1} .

Beispiel 4

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin 8 werden mit 2,5 g Natrium gemischt und in 15 ml Aceton und 15 ml Essigsäure gemischt. Nach Umrühren bei 35 °C während 15 Minuten wird das überschüssige Eisen durch Filtrieren entfernt, und das Schüttel in 600 ml Wasser. Es wird filtriert, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit Toluol ausgezogen, nachdem mit Dinatriumphosphat der pH auf 7 gebracht worden ist. Das Toluol wird bis auf 20 ml konzentriert und dann mit 80 ml Cyclohexan verdünnt. Nach dem Filtrieren wird die Mischung der beiden Lösungsmittel verdampft, und es werden 3,5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH_3 ist und Z und X Methyl sind, das die folgenden chemisch-physikalischen Eigenschaften aufweist:

609853-1000

In 400 ml 20 g Natriumchlorid enthaltendes Wasser gegeben, der Niederschlag filtriert, dann das Filtrat mit Chloroform ausgezogen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der erhaltene Rückstand wird in Benzol gelöst und die Lösung mit einer wässrigen Lösung von Natriumum-
phosphat ausgezogen. Das Benzol wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Es werden 2,2 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -CCl₃ bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie getra-
den sind, einen 4-(1-Methyl)-piperidinyldenrest bilden. Die chemischen-
physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 485, 350 (Sch), 310 und 270 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1670, 1630 (Sch), 1605, 1565, 1515, 1420, 1300, 1255, 1180, 1160, 1065, 1015, 975, 950 (Sch), 920, 895, 815, 770 und 695 cm⁻¹;
- das magnetische Kernresonanzspektrum in Deuteriochloroform bei Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei δ : -0,16 (d), 0,60 (d), 0,86 (d), 1,04 (d), 1,77 (s), 2,02 (s), 2,06 (s), 2,32 (s), 2,49 (s), 3,10 (s), 4,82 (d), 5,14 (dd), 5,70 - 6,60 (m), 7,0 - 7,4 (m), 8,27 (s), 8,97 (s) und 14,67 (s) ppm.

Ein Merkmal ist außerdem das Verschwinden der drei letztgenannten Maxima in Gegenwart von deuteriertem Wasser.

Beispiel 5

8 g 3-Amino-4-desoxy-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 8,5 ml 1-Carboäthoxy-4-piperidon und 25 ml Essigsäure bei 50 °C 10 Minuten umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und mit 200 ml Xylol verdünnt, mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,5 und dann mit Wasser gewaschen und schließlich mit Natriumsulfat getrocknet. Es wird dann das Xylol verdampft und 100 ml Lösung erhalten, die mit 100 ml Petroläther verdünnt, filtriert und bis zur Trockne eingedampft wird.

Der erhaltene Rückstand wird mit Petroläther aufgeschwemmt, filtriert und getrocknet. Es werden 5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH₃ ist, und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(Carbäthoxy)-piperidinyldenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 360 (Sch), 312 und 275 nm.

Beispiel 6

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 10 ml Tetrahydrofuran, 12 ml Chloroacetat und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 5 Minuten bei 60 °C ist die Reaktion abgeklungen und nachdem das nicht umgesetzte Zink abfiltriert worden ist, wird in 800 ml einer 5 g Ascorbinsäure enthaltenden Pufferlösung mit einem pH von 7,5 gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Es wird dann kontinuierlich mit Petroläther ausgezogen, und durch Verdampfen des Lösungsmittels werden 3,6 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH₃, X Methyl und Z Chlormethyl bedeuten. Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 495, 270, 238 und 210 nm.

Beispiel 7

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 8 ml 4-(1-Benzyl)-piperidon und 20 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei 60 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert, es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt, mit 300 ml Xylol und mit einer Phosphatpufferlösung vor pH 7,5 verdünnt und dann mit Wasser gewaschen. Nachdem die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet worden war, wird das Lösungsmittel bis auf den Trockenrückstand durch Filtration abgetrennt, welcher dann kontinuierlich mit Petroläther ausgezogen wird.

Durch Verdampfen des Lösungsmittels werden 2,5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH₃, X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(Carbäthoxy)-piperidinyldenrest bilden.

4-(1-Benzyl)-piperidinyldenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 315 und 275 nm.

Beispiel 8

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19-tetrahydro-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 6 ml Diäthylamin-aceton und 30 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das überschüssige Zink filtriert. Es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und die Lösung tropfenweise in 700 ml Wasser gegeben.

Der erhaltene Niederschlag wird filtriert und erneut in kleinst-möglichen Volumen Methylalkohol gelöst. Die Methanol-Lösung wird mit 250 ml Äthyläther verdünnt und danach mit einer Phosphat-pufferlösung von pH 7,5 ausgezogen. Die wässrige Phase wird auf pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform ausgezogen. Die Chloro-formphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann bis zur Trockne eingedampft. Es werden so 0,8 g des 16,17,18,19-Tetrahydroderivats des Produktes der Formel (I) er-halten, worin Y -COCH₃, X Methyl und Z Diäthylaminomethyl be-deuten.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 455 und 320 nm.

Beispiel 9

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19,28,29-hexahydro-28-desacetyl-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 4,5 g 4-(1-Acetyl)-piperidon und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das nicht umge-setzte Zink abfiltriert, 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und mit 300 ml Äthyläther verdünnt. Die Äther-Lösung wird dreimal mit Wasser gewaschen und schließlich mit 100 ml 10%iger Natrium-sulfat-Lösung getrocknet. Es wird dann mit 100 ml 10%iger Natrium-sulfat-Lösung getrocknet.

2626296

- 3 -
40

zur Trockne eingedampft. Es werden 1,7 g des 16,17,18,19,20,21-Hexahydroderivats des Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -H bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das die gebunden sind, einen 4-(1-Acetyl)-piporidinylidenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 495, 515 und 275 nm.

Beispiel 10

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 2,5 g Methylcyclopropylkoton und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 30 Minuten bei 50 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert, die Lösung mit 100 ml Benzol und 300 ml Äthyläther verdünnt und anschließend mit einer Pufferlösung von pH 7,5 und darauf mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird verdampft und der Rückstand mit 30 ml Methylalkohol aufgenommen. Nach dem Zusetzen von 5 ml 1 g Natriumascorbat enthaltendem Wasser wird der Lösung tropfenweise 300 ml einer gesättigten wässrigen Natriummetabisulfidlösung zugesetzt. Der Rückstand wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 2,2 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH₃, X Methyl und Z 2-Cyclopropyl sind.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 500 und 320 nm.

Beispiel 11

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S, gelöst in 25 ml Tetrahydrofuran, werden tropfenweise in eine Mischung von 35 ml Essigsäure, 1 g Zink und 5 g 4-Phenyl-butan-2-on, die auf 60 °C vorgewärmt worden war, eingegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei 60 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert. Es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und mit 250 ml Benzol verdünnt. Es wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriummetabisulfid getrocknet und das Benzol verdampft.

609853/1079

2620716

- 20 -
4

Der erhaltene Rückstand wird in einem kleinstmöglichen Volumen Methylalkohol gelöst. Die Lösung wird dann mit 5 ml 1 g Dinitrobenzoesäure enthaltendem Wasser behandelt und darauf in 100 ml Wasser geschüttelt. Der erhaltene Rückstand wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wird erneut in 40 ml Methylalkohol gelöst; dann werden 80 ml Petroläther zugesetzt, filtriert und die Lösung verdampft. Der erhaltene Rückstand von violetter Farbe wird mit Wasser aufgenommen und filtriert. Nach dem Trocknen werden 2,8 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, wobei Y $-COCH_3$, X Methyl und Z β -Phenylmethyl bedeuten.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 330 und 315 nm.

00001:000000000000000000000000000000000000

1.)

(5)

als 4 C-Atomen, aus N,N-Dialkylamino-alkylresten, Arylalkylresten mit weniger als 10 C-Atomen und Cycloalkylresten und X und Z zusammen mit dem mit ihnen verknüpften C-Atom maßgeblich einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, Substituenten mit mindestens einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbonylresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern,

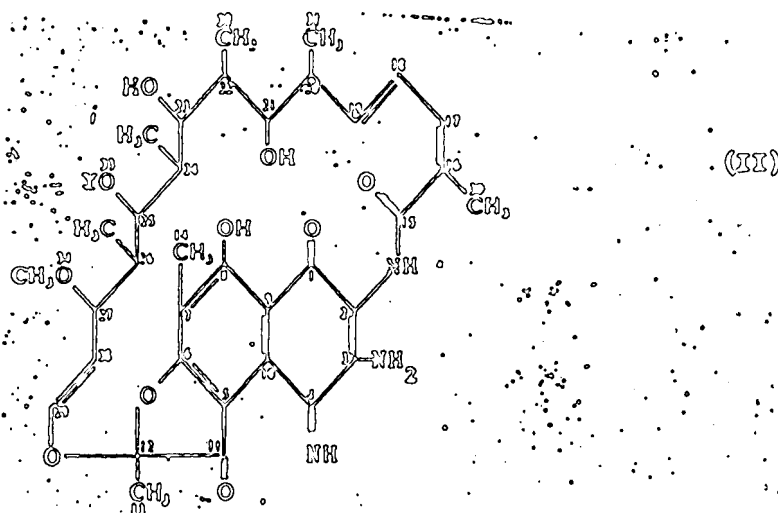
2624236

- 12 -
13

enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carboxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen

und deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate.

2.) Verfahren zur Herstellung von Rifamycin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y -H oder -COCH₃ bedeutet, deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Formel



2626296

- 13 -
94

umsetzt,
worin X und Z die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, und X und Z zusammen mit der CO-Gruppe einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert durch einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbalkoxyresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, substituiert mit Alkyl mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkyl mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxy oder Aryl mit weniger als 5 C-Atomen.

3.) Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion mit dem Keton der allgemeinen Formel (III) in Gegenwart von Essigsäure und einem der Gruppe, bestehend aus Zn und Fe, entnehmenden Reduktionsmittel durchgeführt wird.

609852/1078